Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Die Aminosäure-, Zucker- und Tryptophanmetabolit-Ausscheidung bei Schwachsinnigen in Anstalten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Tilmann Meder
aus Güglingen

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0126

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Die Aminosäure-, Zucker- und Tryptophanmetabolit-Ausscheidung bei Schwachsinnigen in Anstalten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Tilmann Meder
aus Güglingen

1969

RIJKS-
UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

A. Einleitung

I. Frühere Anstaltsuntersuchungen über Stoffwechselstörungen mit Schwachsinn S. 1

II. Die verschiedenen Schwachsinnsformen mit "inborn errors of metabolism" S. 3

III. Fragestellung S. 16

IV. Probanden S. 16

V. Material und Methoden S. 17

B. I. Ergebnisse S. 26

II. Besprechung der Ergebnisse S. 48

III. Diskussion S. 50

IV. Zusammenfassung S. 55

C. Literaturverzeichnis S. 57

A. Einleitung

I. Frühere Anstaltsuntersuchungen über Stoffwechselstörungen mit Schwachsinn

Etwa 3 % der Gesamtbevölkerung sind schwachsinnig (1). Jedoch ist die Definition des Schwachsinns nicht einheitlich, so daß diese Angabe nur einen approximativen Wert darstellt.

Die Oligophrenien werden von den meisten Autoren in verschiedene Schweregrade eingeteilt, die sich aus dem Intelligenzalter und dem IQ ergeben: von den Debilen über die Imbezillen bis zu den Idioten.

Nach PENROSE umfasst der leichte Schwachsinnsgrad, die Debilität, einen IQ zwischen 50 - 70, also bei einem erwachsenen Individuum ein Intelligenzalter von 7 - 10 Jahren, der mittlere Schwachsinnsgrad, die Imbezillität, einen IQ von 20 bis 49 mit einem Intelligenzalter von 3 bis 6 Jahren für einen Erwachsenen, der schwere, die Idiotie, einen IQ von 0 - 19 bei einem Intelligenzalter von 0 bis 2 Jahren (2).

Sehr häufig werden lediglich zwei Gruppen, leichte und schwere Oligophrenie, unterschieden. Die Grenze liegt dabei etwa um einen IQ von 50 (2).

In Deutschland beträgt die Zahl der Debilen etwa 2 bis 3 %, die der Imbezillen etwa 0,5 % und die der Idioten etwa 0,25 % (3).

YANNET führte auf Grund der Untersuchung von 2500 Anstaltsinsassen den Schwachsinn zu 90 % auf genetische oder praenatale Faktoren zurück (4). Jedoch ist auf Grund der bisherigen Untersuchungen noch nicht klar, wie hoch der Anteil von erworbenen zu genetisch determinierten Schwachsinnsformen ist.

Relativ gut bekannt ist der prozentuale Anteil von Mongoloiden: in den Anstalten waren es vor einigen Jahrzehnten 4 bis 6 %, heute sind es rund 10 %, was auf einer verminderten Sterblichkeit durch bessere Therapiemöglichkeiten beruht (5).

Die Häufigkeit des Mongolismus in der Gesamtbevölkerung beträgt nach ØSTER 1:765 (6), nach DE WOLFF 1:948 (7) und nach MC KEOWN und RECORD 1:1700 (8).

Anstaltsuntersuchungen über Aminosäurestoffwechselanomalien wurden bisher von KNOX (9), JERVIS (10), CARSON und NEILL in Nordirland (2081 Schwachsinnige) (11), GHADIMI und Mitarb. (1200 Schwachsinnige) (12, 13), HARVIS, PENROSE und THOMAS (1000 Schwachsinnige) (14), GAULL und Mitarb. (15, 16) und von EFRON (17) durchgeführt.

II. Die verschiedenen Schwachsinnsformen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten (18) sind:

A. Aminosäurestoffwechselstörung.

1. Phenylketonurie
2. Argininbernsteinsäure-Schwachsinn
3. Hyperglycinämie
4. Hypersarkosinämie
5. Citrullinurie
6. Hyperlysinämie
7. Ahornsirupkrankheit (Leucinose)
8. Hypervalinämie
9. Methioninstoffwechselstörung
   a) Cystathioninurie
   b) Methionin-Malabsorption
   c) Homocystinurie
10. Hyperprolinämie
11. Hydroxyprolinämie
12. Lowe-Syndrom
13. Histidinämie

B. Tryptophanstoffwechselstörung.

1. Hartnup-Syndrom
2. Hydroxykynureninurie
3. Indolylacroleylglycinurie
4. Tryptophanabbaustörung mit Autismus und Krampfanfällen

C. Zuckerstoffwechselstörung.

1. Galactosämie
2. Fructoseintoleranz

A. Aminosäurenstoffwechselstörung:

1. Phenylketonurie (1934)

FÖLLING beschrieb 1934 zwei schwachsinnige Geschwister, bei denen der Urin eine $FeCl_3$-positive Reaktion gab (19). Diese Phenylketonurie beruht auf einem Phenylalaninhydroxylasedefekt der Leber, die die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin katalysiert.

Klinisch findet sich individuell verschieden eine mehr oder weniger schwere Oligophrenie, die nach dem ersten Trimenon beginnt und progredient bis etwa zum vierten Lebensjahr fortschreitet. Die meisten Patienten haben blondes Haar und blaue Augen. Bei 1/4 der Fälle treten Krämpfe auf, die bei schwerer Schädigung jedes zweite Kind befallen (20). Im Säuglings- und Kleinkindesalter sind es vorwiegend BNS-Krämpfe und Petit-mal-Anfälle, später Grand-mal-Anfälle, die nach dem 10. Jahr selten werden. Im Urin findet man vermehrt Phenylbrenztraubensäure, Phenylmilchsäure, Phenylessigsäure, Phenylacetylglutamin, Indolmilchsäure (21, 22), Indolbrenztraubensäure (23) und Indican (24).

Die Häufigkeit ist in den USA und Canada 1:11000 (25, 26, 27, 28).

In Deutschland ist die Häufigkeit nach den Untersuchungen von BICKEL (29) und von BERG (30) ähnlich.

2. Argininbernsteinsäure-Schwachsinn (1958)

Im Urin zeigt sich die sonst nicht darin vorkommende Argininbernsteinsäure, die bei einem Fehlen der Arginosuccinase vermehrt anfällt. Man findet im Liquor eine höhere Konzentration als im Blut.

Klinisch zeigen sich neben Schwachsinn, Krampfanfällen und anschliessender schwerer Ataxie, trockenes und brüchiges Haar (31), Hepatomegalie, Haut- und Schleimhautläsionen, Brüchigkeit der Finger- und Zehennägel, zeitweilige Apathie und Bewusstlosigkeit(32).

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

3. Die Hyperglycinämie (1961)

ist biochemisch gekennzeichnet durch eine Glycinurie (33) bei gleichzeitiger Hyperglycinämie (34, 35). Bei dieser Krankheit ist durch einen Enzymdefekt die Umwandlung von Glycin in Serin wahrscheinlich verzögert (36, 37). Das Krankheitsbild beginnt gewöhnlich kurz nach der Geburt mit Erbrechen, Acidose und Ketonurie (34, 38, 39), acetonämischen Krisen, Bewusstseinstrübung, Leukopenie, Thrombocytopenie, Osteoporose, Hypogammaglobulinämie, gelegentlich Krämpfe und Oligophrenie (34, 35), Zyanose, Muskelhypotonie (33), Berührungsempfindlichkeit, Schreckhaftigkeit, starre Pupillen, Trinkschwäche, Singultus (38, 40).

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

4. Hypersarkosinämie (1965)

Bisher wurden drei Fälle beobachtet, zwei von GERRITSEN und WAISMAN (41), einer von BRODEHL (42).

Es fand sich biochemisch eine Sarkosinurie, Sarkosin- und Äthanolaminämie.

Von den Autoren wird ein Sarkosindehydrogenase-defekt vermutet, so daß die Demethylierung von Sarkosin zu Glykokoll unterbleibt.

Klinisch fanden sich seit der Geburt Muskelhypertonie, Tremor, Trinkschwierigkeiten (erschwerter Schluckakt) und Entwicklungsrückstand.

5. Citrullinurie (1962)

Ursache ist eine Aufbaustörung des Citrullins zu Argininbernsteinsäure (43). Im Urin findet sich neben Alanin, Glycin und Histidin Citrullin vermehrt, (43, 44).

Klinisch zeigen sich Brechattacken mit Bewusstseinstrübung, Oligophrenie und körperlicher Entwicklungsrückstand (43).

6. Hyperlysinämie (1964)

Im Urin kommt neben Lysin auch vermehrt Ornithin, Arginin, Cystin, α-Aminobuttersäure und Äthanolamin vor.

Im Blut ist Lysin erhöht.

Klinisch bestehen ein körperlicher und geistiger Entwicklungsrückstand, verzögerte Geschlechtsreife, Muskel- und Bänderschlaffheit, Krämpfe im frühen Kindesalter und eine leichte eisenresistente Anämie (12, 13, 45).

Erbgang: autosomal-rezessiv.

7. Ahorn-Sirup-Krankheit (1954)

Bei der Leucinose findet eine Decarboxylierung der α-Ketosäuren (α-Keto-isokapronsäure, α-Keto-ß-methyl-n-valeriansäure und α-Keto-isovaleriansäure) infolge eines Enzymdefektes nicht statt. Daher häufen sich neben den α-Ketosäuren Valin, Leucin, Isoleucin an (46, 47 48).

Im Urin werden vermehrt ausgeschieden: Indolmilchsäure, Indolessigsäure, später p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure, p-Hydroxyphenylmilchsäure und Tyrosin (48).

Klinisch beginnt die Krankheit ungefähr am vierten Lebenstag mit Verlust des Moro-Reflexes, intermittierender Rigidität und Opisthotonus, Atemstörungen, Zyanose, generalisierten Krämpfen und Schwachsinn. Ein Ahorn-Sirup-Geruch (Maggikrautgeruch) findet sich im Urin und Schweiß. Das EEG zeigt vielherdige Krampfentladungen (48, 49). Die Lebenserwartung ist stark herabgesetzt (meist Exitus in den ersten vier Wochen). Valin- und Leucin-arme Diät verhindert den cerebralen Schaden.

8. Hypervalinämie (1963)

Hierbei handelt es sich um eine von WADA, TADA und Mitarb. beschriebene isolierte Hypervalinämie mit Hypervalinurie bei einem 2 Monate alten Mädchen (50). Nach einer Tryptophanbelastung war die Indolessigsäure-Ausscheidung stark erhöht.

Klinisch standen Gedeihstörungen, Nystagmus, Erbrechen, Fieberattacken, Hyperkinesis und Oligophrenie im Vordergrund. Eine entsprechende Diät führte zur Besserung.

9. Methioninstoffwechselstörungen:

a) Cystathionurie (1959)

HARRIS und Mitarb. beschrieben erstmalig eine 64-jährige imbezille Patientin mit einer Cystathionurie, die sich nach Methioningabe beträchtlich erhöhte (14). Auch im Gehirn Gesunder ist relativ viel Cystathionin enthalten. Aus Cystathionin entsteht durch einen Enzymblock kein Cystein und Homoserin (51).

b) Die Homocystinurie (1963)

scheint neben der Phenylketonurie am häufigsten vorzukommen. Biochemisch findet man vermehrt Homocystin im Urin. Der Homocystinspiegel im Blut (15, 16) ist erhöht. Der Enzymdefekt erlaubt keine Cystathioninsynthese aus Homocystein und Serin (52).

Klinisch findet sich häufig eine geistige Retardierung (15, 16), EEG-Veränderungen, Linsenektropie, Iridodonesis, Sekundärglaukom, Linsenkatarakte, Netzhautdegeneration, Wangenröte, feine blonde Haare, Watschelgang, Skelettdeformitäten, z.B. Genu valgum, Pes cavus, Dolichostenomelie, Arachnodaktylie, Kyphoskoliose (53), Osteoporose (54), gehäufte Frakturen, enger hoher Gaumen mit Zahnstellungsanomalien, Leberverfettung und generalisierte Krampfanfälle (53).

Komplikationen kardiovakulärer Art und Thromboembolien sind eine häufige Todesursache (15, 53, 55, 56).

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (53).

c) Methioninmalabsorption (1964)

HOOFT und Mitarb. berichteten von einem zweijährigen Mädchen, das eine α-Hydroxybutteraciduric hatte und im Stuhl Methionin, Valin und Leucin vermehrt ausschied (57).

Klinisch bestanden Oligophrenie, Krämpfe, Hyperpnoe-Attacken, Diarrhoe und EEG-Veränderungen. Das Mädchen war weisshaarig, blauäugig und hatte einen süßlichen Körpergeruch.

Vermutet wird eine Methioninresorptionsstörung mit Bildung von α-Hydroxybuttersäure durch Darmbakterien. Unter methioninarmer Kost besserten sich die Symptome, bei erhöhter Zufuhr verstärkten sie sich.

10. Hyperprolinämie (1961)

Es gibt zwei Formen. Die eine beruht auf einem Prolinoxydasedefekt (58, 59, 60, 61), die andere auf einem Δ^1-Pyrrolin-5-carbonsäure-Dehydrogenase-Defekt (62).

Klinisch zeigen sich bei einigen Fällen Schwachsinn, Krämpfe, Komazustände (62), Nephropathien und Mißbildungen, die jedoch nicht obligatorisch auftreten (59, 60, 61).

11. Hydroxyprolinämie (1961)

Bisher wurde ein Fall beschrieben, der neben einer Hyperhydroxyprolinämie mit Hyperhydroxyprolinurie einherging und wahrscheinlich einen Hydroxyprolin-Oxydasemangel zur Ursache hat (63, 17).

Klinisch fanden sich hochgradige Oligophrenie, Erethie und Aggressivität.

12. Oculo-cerebro-renales Syndrom (Lowe, 1952)

Das Lowe-Syndrom ist gekennzeichnet durch Schwachsinn, oculäre Symptome (Cataracta congenita, Buphthalmus) und durch eine tubuläre Schädigung (Hyperaminoacidurie, Albuminurie), gelegentlich renale Acidose und Glaukom (64). Hinzu kommen Kleinwuchs, Dystrophie, hypotone Muskulatur, schlaffes Fettgewebe, Osteoporose, Hypo- bis Areflexie, schrille und hohe Schreie.

Bei den Untersuchungen findet sich neben einer generalisierten Hyperaminoacidurie mit einer quantitativen Vermehrung der aliphatischen Säuren, pneumencephalographisch ein Hydrocephalus internus und Veränderungen des EEG (65). Die Augenbefunde sind schon bei der Geburt vorhanden.

Die Vererbung ist geschlechtsgebunden rezessiv.

13. Histidinämie (1961)

Ursache ist ein Histidase-Mangel (66), bei dem Histidin im Serum und Urin erhöht ist. Daneben finden sich im Urin Imidazolbrenztraubensäure (67), Imidazolmilchsäure und -essigsäure (68, 69). Die Patienten waren teils geistig normal (68, 69, 70), teils retardiert (71, 72), blond, blauäugig (68, 71), mit Sprachverzögerung, Pubertas praecox (72), klein und untergewichtig. Sie zeigten häufig Infektkrämpfe (72). Die $FeCl_3$-Reaktion im Urin ist positiv.

B. Tryptophanstoffwechselstörung:

1. Hartnup-Syndrom (1956)

Bei dieser von BARON und Mitarb. (73) beschriebenen Krankheit liegt neben einer massiven Aminoacidurie eine Resorptionsstörung der neutralen Aminosäuren im Darm vor, wobei verschiedene Indolkörper durch bakteriellen Tryptophanabbau in den unteren Darmabschnitten entstehen (74, 75). Die stark generalisierte Aminoacidurie mit mindestens zwölf Aminosäuren

ist konstant bei normalen Werten im Serum (73). (Betrifft nicht Methionin, Lysin, Hydroxyprolin, Prolin und Glycin). An Tryptophanmetaboliten findet man Indikan, Indolessigsäure, Indolacetylglutamin und Indolmilchsäure (76), wobei die Indikanausscheidung konstant erhöht ist. An Patienten und im Tierversuch an Ratten wurde von DE LAEY und Mitarb. bewiesen, daß die intestinale Tryptophanresorption durch Nikotinsäuregaben verbessert werden kann (77). Die Kynureninase wird durch exzessive Indolsäureentstehung gehemmt, so daß Kynurenin im Harn erscheint (74). Neben Tryptophan ist auch die Darmresorption von Tyrosin vermindert (77, 78).

2. Hydroxykynureninurie (1964)

KOMROWER (79) beschrieb ein achtjähriges Mädchen, bei dem sich eine vermehrte Ausscheidung von Xanthurensäure, 3-Hydroxykynurenin, Kynurenin und Kynureninsäure fand (79). Diese vermeintlich auf einen Kynureninasedefekt zurückzuführende pathologische Ausscheidung war durch Vitamin B_6-Gaben nicht zu beeinflussen.

Klinisch bestand eine mässige Oligophrenie und vorübergehend eine Dermatitis, Gingivitis, Diarrhoe, Fieber, eine Hepatosplenomegalie und eine hypochrome Anämie.

3. Indolylakroylglycinurie (1961)

In einer amerikanischen Negerfamilie wurde bei der Mutter und vier ihrer Kinder im Urin eine vermehrte Ausscheidung von Indolylacroylglycin bei gleichzeitig bestehender Chromosomenanomalie

gefunden (80, 81, 82). Es wird vermutet, daß Indolylacroylglycin kein direkter Tryptophanmetabolit ist, sondern aus dem intestinalen Bakterienstoffwechsel stammt (82).

Klinisch fanden sich bei den Kindern Oligophrenien und Sprachdefekte, die Mutter stotterte. (80, 81)

4. Tryptophanabbaustörung mit Autismus und Krampfanfällen (1958)

Stoffwechselveränderungen des Autismus sind nicht geklärt. Es ist zur Zeit nicht klar, ob eine Hyperaminoacidurie oder eine Tryptophanabbaustörung typische Erscheinungen des Autismus sind. Wahrscheinlich ist das, was psychopathologisch als Autismus in Erscheinung tritt, kein einheitliches Krankheitsbild. Im Urin fand sich eine Vermehrung der α-Aminobuttersäure bei einer stark verminderten Glutaminausscheidung.

Erhöhte Serotoninblutspiegel fanden sich bei 1/4 der Kinder (83), wobei der Schwachsinnsgrad in Verbindung mit der Höhe des Serotoninspiegels im Serum stand (84, 80).

Klinisch fanden sich Autismus und Krampfanfälle bei einem 1 1/2-jährigen Mädchen (85).

C. Zuckerstoffwechselstörung

1. Galaktosämie (1908)

Sie beruht auf einem Galaktose-1-phosphat-uridyl-

transferase-Defekt, so daß es zur Ansammlung von Galaktose-1-phosphat und Galactose im Gewebe (besonders in Leber, Gehirn, Augenlinsen, Nieren) und in den Erythrozyten kommt. Nachweis der Galaktose im Urin erfolgt durch positive Reduktionsprobe, negativen Glucotest und durch Dünnschichtchromatographie.

Klinisch ist die Krankheit gekennzeichnet durch eine bald nach der Geburt auftretende Trinkschwäche, durch Erbrechen, Exsikkose, Unruhe, Icterus prolongatus und Hepatosplenomegalie. Innerhalb des ersten Lebensjahres kommt es bei den überlebenden Kindern zur chrakteristischen Trias: Lebercirrhose, Oligophrenie, Linsenkatarakte. Diese bei den chronischen und nicht behandelten akuten Formen auftretenden Symptome sind jedoch nicht obligat (86, 87, 88, 89).

Auch eine bereits intrauterine Schädigung durch transplazentäre Galactosepassage wird erwogen (89, 90, 91, 92). Über die Häufigkeit berichteten SCHWARZ und Mitarb. von 1:72000 (91), neuere Untersuchungen sprechen von 1:18000 (92) und 1:25000 (93).

Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. (94, 95)

2. Fructoseintoleranz (1956)

Ursache ist ein angeborener vererbter Enzymdefekt der Phosphofructaldolase. Es kommt zur Fructosurie. Eine leichte Aminoacidurie kann auftreten (96, 97, 98) bzw. eine Albuminurie, die bei fructosefreier Ernährung verschwindet (99).

Klinisch kommt es zum Erbrechen nach jeder fructosehaltigen Mahlzeit, Schweissausbruch mit Zittern, Blässe, Akrozyanose und Somnolenz als Zeichen einer Hypoglykämie (99, 100). Die Hypoglykämie wird durch eine Verminderung der Gluconeogenese durch den gleichzeitig bestehenden 1,6-Diphospho-Fruktaldolasedefekt (101, 102) hervorgerufen.
Dubois beschrieb neben Erbrechen eine Hepatosplenomegalie und Ikterus (99). Auch Lebercirrhosen wurden bei jungen Säuglingen gefunden (102). Als Spätfolgen stellen sich unter Umständen Oligophrenien verschiedenen Grades ein. 50 bis 65 % aller Homozygoten haben Katarakte (103).

III. Fragestellung:

Über die Häufigkeit von Aminosäurestoffwechselstörungen unter Schwachsinnigen liegen bisher wenige Arbeiten vor. Zur Zeit lässt sich weder die Frequenz der durch Stoffwechselstörungen bedingten Schwachsinnsformen, noch die Frequenz einzelner zu Schwachsinn führender metabolischer Krankheiten sicher angeben (Ausnahme: Phenylketonurie). Es sollte festgestellt werden, wie häufig unter Schwachsinnigen Veränderungen der Aminosäure-Ausscheidung gefunden wurden und wie häufig die Phenylketonurie unter den Schwachsinnigen in Deutschland ist.

IV. Probanden:

Wir untersuchten 610 Anstaltsinsassen jeglichen Alters und beiderlei Geschlechts im württembergischen Raum.

V. Material und Methoden

A) Material

Wir sammelten unabhängig von der Tageszeit von den Probanden Spontanurine in 50 ml Plastikfläschchen, die mit je 1 ml Toluol und Chloroform versetzt wurden. Bis zur weiteren Aufbereitung wurden sie tiefgefroren.

B) Vorproben

1. Reduzierende Substanzen mit Benidict-Reagenz. Bei positivem Ausfall dünnschichtchromatographische Trennung der Zucker.
2. Glucose: Clinistix-Teststäbchen.
3. Eiweiss: Albustix-Teststäbchen.
4. Phenylalanin: Phenistix-Teststäbchen. Die Probe ist positiv bei Phenylketonurie und Histidinämie, gelegentlich bei Hyperphenylalaninämie, Ahorn-Sirup-Krankheit sowie nach Aspirin und Phenothiazingaben.
5. Brandsche Probe (104, 105, 106).
   1,0 ml Urin
   0,4 ml 5 % NaCN (im Kühlschrank aufbewahrt, jede Woche neu angesetzt)
   10 Minuten stehen lassen
   1 Tropfen 5 % Natriumnitroprussidlösung
   (täglich frisch angesetzt)

Bei folgenden Krankheitsformen entsteht eine positive Reaktion mit burgunderroter Färbung: bei klassischer Cystinurie, Homocystinurie, Cystinlysinurie und isolierter Cystinurie.

Wahrscheinlich liegt auch ein positiver Ausfall bei Sulfit-Oxydase-Mangel vor. Gelegentlich ist die Reaktion auch positiv, wenn eine allgemeine starke Hyperaminoacidurie mit stärkerer Cystinausscheidung einhergeht. Bei positiver Brandscher Probe muss zur Differenzierung der schwefelhaltigen Aminosäuren zusätzlich eine zweidimensionale dünnschichtchromatographische Trennung der Aminosäuren im Fließmittelpaar I mit nachfolgender Anfärbung mit Hexachloroplatinat angefertigt werden.

6. Millonreaktion: 2,0 ml Urin
   2 - 3 Tropfen Millonreagenz erhitzen.
   Es entsteht eine Rotfärbung bei positivem Ausfall.

   Positiv bei Proteinurie, Tyrosinose, transitorischer Hypertyrosinämie Neugeborener, gelegentlich bei Mukoviscidose und bei Leberkrankheiten.

7. Kreatininbestimmung:

Harn : Wasser:	1:1
Harnverdünnung:	0,2 ml
Pikrinsäure:	2,0 ml
10 % NaOH:	0,2 ml
nach 10 Minuten:	7,6 ml H_2O

Vergleichslösung:	
Pikrinsäure:	2,0 ml
NaOH:	0,2 ml
H_2O	7,8 ml

Entsalzen des Urins vor der Dünnschichtchromatographie der Aminosäuren:

Säulen mit 1 cm Durchmesser werden 5 cm hoch mit "Amberlite CG 120 I", Na^+-Form, gefüllt und in die H^+-Form überführt. 5 ml Urin werden auf die Säule

gegeben und mit 20 ml H_2O nachgewaschen. Die Elution der Aminosäuren erfolgt mit 20 ml 3 n NH_3. Das Eluat wird im Vakuum über konzentrierter H_2SO_4 zur Trockne eingeengt.

Äquilibrieren von neuem Harz:

10 ml Aceton
30 ml H_2O
10 ml 2 n NaOH
30 ml H_2O
10 ml 2 n HCl
30 ml H_2O
10 ml 3 n NH_3 in 60 %igem Äthanol
30 ml H_2O
50 ml 2 n HCl

Danach wird solange H_2O auf die Säule gegeben, bis eine neutrale Reaktion im Effluent erreicht ist. Bei täglichem Gebrauch muss der Harz jede Woche erneuert werden.
Der Rückstand nach dem Einengen wird in soviel H_2O gelöst, daß 1 µl Lösung 5 µg Kreatinin entsprechen:

$$\frac{\text{mg \% Kreatinin}}{100} = \text{ml } H_2O \text{ zur Lösung des Rückstandes}$$

Anschliessend wird zentrifugiert.

C) Dünnschichtchromatographische Methode zur Bestimmung der Aminosäuren im Urin:

1. Eindimensional: (107)
Bei grösseren Reihenuntersuchungen eignet sich als Vorprobe auf eine Hyperaminoacidurie die eindimensionale Trennung der Aminosäuren auf Kieselgel-Platten, wobei auf einer Platte mehrere Urinproben gleichzeitig entwickelt werden können:

Auf Kieselgel-G-Platten (fertige oder nach Stahl hergestellte Platten = 25 g Kieselgel G + 25 ml H_2O) werden eingeengte Urine, die zunächst nicht entsalzt werden müssen, entsprechend dem Kreatinin-Gehalt im Abstand von ca. 2,5 cm punktförmig aufgetragen, wobei der Kantenabstand etwa 2 cm betragen soll.

In einen gut gesättigten Trog werden die Platten anschliessend entwickelt, getrocknet bis kein Ammoniakgeruch mehr wahrnehmbar ist und mit Ninhydrin (Merck) besprüht. Nach 10 bis 15 Minuten folgt die Auswertung. Urine, die eine sichtbare Aminosäurenvermehrung ergeben, werden zweidimensional wie unten beschrieben chromatographiert.

Fließmittel für eindimensionale Aminosäurenchromatographie:

Methanol	:	Chloroform	:	Ammoniak (17 %)
40	:	40	:	20

Laufhöhe 16 cm, Laufzeit 1 1/2 bis 2 Stunden.

2. Zweidimensionale Trennung der Aminosäuren (108):

Je 1 µl der entsalzten Urinprobe (≙ 5 µg Kreatinin) wird auf drei 10 x 10 cm Cellulose-Fertigplatten ohne Fluoreszenzindikator (Merck) aufgetragen. Der Auftragepunkt liegt 1 cm von der rechten unteren Kante der Platte entfernt. Die Laufhöhe von 8 cm wird vorher durch einen Bleistiftstrich markiert.

<u>Fließmittelpaar I:</u> 1 Platte

a) Aceton : Eisessig : H_2O — Laufhöhe 2 x 8 cm
70 : 10 : 20 — Laufzeit je ca. 1/2 Std.

b) Phenol-Ameisensäure (15 %) (250 g + 83 ml) : (16 ml + 100 ml H_2O) — Laufhöhe 1 x 8 cm
Laufzeit ca. 2 Stunden

Fließmittelpaar II: 2 Platten

a) Äthanol : H_2O — Der H_2O-Gehalt ist kritisch:
83 : 17 — 3 % Änderung zieht eine starke Rf-Wertverschiebung nach sich.

Laufhöhe 3 x 8 cm
Laufzeit je eine Stunde

b) t-Butanol: Methaläthylketon : NH_3 (25 %) : H_2O
50 : 30 : 10 : 20

Laufhöhe 1 x 8 cm
Laufzeit 1 1/2 Stunden

Färbung:

Mit Ninhydrin wird je eine Platte, die in Fließmittelpaar I und II gelaufen ist, besprüht. Die Phenolplatte muß vorher eine Nacht im Abzug stehen. Das Anfärben der Platte, die im Fließmittelpaar II gelaufen ist, ist nach 2 Stunden möglich. Eine Platte des Fließmittelpaares II wird mit Isatin gefärbt.

1. Ninhydrinfärbung: 0,3 % Ninhydrin werden in Methanol gelöst. Die Platte wird besprüht und 5 Minuten bei 60° zur Farbentwicklung in den Trockenschrank gestellt.

2. Isatin: Zum Nachweis von Prolin und Hydroxyprolin wird 0,2 %iges Isatin in absolutem Äthanol zum Besprühen benutzt. Bis zur Farbentwicklung werden die besprühten Platten 20 Minuten in den Trockenschrank gestellt, bei 80° C. Hydroxyprolin und Prolin erscheinen sofort als blaue Flecken. Bei längerem Stehenlassen gibt es auch eine positive Reaktion

mit anderen Aminosäuren, insbesondere mit Tyrosin, Phenylalanin und Histidin.

3. Anfärbung der schwefelhaltigen Aminosäuren mit Hexachloroplatinat:
Ist die Cystinprobe positiv, entwickelt man eine zusätzliche Platte mit dem Fließmittelpaar I und färbt sie am nächsten Tag mit Ammoniumhexachloroplatinat an. Folgende im Urin vorkommende Aminosäuren bzw. Amine geben positive Reaktionen: Homocystin, Cystin, Cystathionin, Methionin, 2,2-Dithiobis(äthylamin), das gemischte Disulfid zwischen Homocystein und Cystein (wird regelmäßig bei den verschiedenen Cystinurieformen sowie bei der Homocystinurie ausgeschieden) und wahrscheinlich S-Sulfo-L-Cystein (ausgeschieden beim Sulfit-Oxydase-Mangel).

Farbreagenz: 5,0 ml Hexachloroplatinat (Fluka), 1 mg/ml H_2O 0,3 ml KJ (167 mg/ml H_2O). Beide Reagenzien mindestens einen Monat bei Kühlschranktemperatur haltbar.
0,5 ml 2 n HCl
25,0 ml Aceton
Kurz vor Gebrauch mischen, besprühen und an der Luft trocknen lassen. Die schwefelhaltigen Substanzen erscheinen nach einer Stunde weiss auf rotem Grund.

D) Dünnschichtchromatographische Methode zur Bestimmung der Tryptophanmetaboliten im Urin: (109)

Testsubstanzen und lyophilisierte Urine werden

auf Glasplatten (200 x 200 mm) aufgetragen, die folgendermassen beschichtet sind: eine Mischung aus 2/3 Kieselgel G nach Stahl und 1/3 Kieselgel HF_{254} nach Stahl werden im Mixer mit H_2O etwa 30 Sekunden gemischt und anschliessend mit dem Streichgerät "Desaga" über die fettfreien Platten gezogen. Für fünf Platten nehmen wir 22,2 g Kieselgel G und 11,1 g HF_{254} auf 80 ml H_2O. Die Sorptionsdicke beträgt 375 µ. Nach Lufttrocknung von 6 bis 8 Stunden werden die Platten 30 Minuten bei 110° aktiviert. Startpunkt und Laufgrenze für die erste und zweite Dimension werden mit einer Schablone markiert, wobei der Startpunkt jeweils 30 mm vom unteren Rand entfernt ist. Ferner wird eine vertikale Linie 130 mm vom linken Rand und eine horizontale Linie - 40 mm vom oberen Rand entfernt - gezogen. Diese dienen der Markierung der oberen Laufgrenzen für die erste und zweite Dimension und gewährleisten einen gleichmässigen Lauf. Die Trennstrecke beträgt 130 mm bzw. 100 mm. Die Trennkammern enthalten etwa 150 ml des frisch angesetzten Fließmittels (E_1 bzw. E_2), wobei beim Einfüllen das gesamte Filterpapier getränkt und durch Schütteln eine gute Sättigung erreicht wird.

Sofort mit dem Erreichen der markierten Laufgrenzen werden die Platten herausgenommen und im Abzug getrocknet bis sie Ammoniak- bzw. Eisessig-frei sind (2 - 6 Stunden). Danach besprüht man sie mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlichs Reagenz, Merck) bis zur leichten Transparenz. Noch feucht, werden sie in Trogkammern gestellt, die Salzsäuredämpfe enthalten. Nach 10 bis 20 Minuten werden die Platten ausgewertet. Vor der Anfärbung wurden die in UV-Licht sichtbaren Substanzen ausgewertet.

Fließmittel (Maßangabe für etwa 150 ml)

E_1:	Methylacetat:	67,5 ml	Laufhöhe: 130 mm
	Isopropanol p.a.	60,0 ml	Laufzeit: etwa 1,5 Std.
	Ammoniak 25 %	30,0 ml	
E_2:	n-Butanol	90,0 ml	Laufhöhe: 100 mm
	Eisessig 96 %	22,5 ml	Laufzeit: etwa 2,5 Std.
	H_2O	37,5 ml	

Angaben über die Farben der einzelnen Tryptophan-Metaboliten bei Betrachtung im UV-Licht und nach Anfärbung mit dem Ehrlichschen Reagenz sowie über die Rf-Werte finden sich in der Tabelle 1.

Dünnschichtchromatographische Methode zur Bestimmung des Zuckers im Urin: (110)

Entsalzen: der Mischbettionenaustauscher SERDOLIT-MB wird in H_2O eingeweicht und in die Carbonatform überführt, indem man 2 Minuten lang CO_2 durchleitet. Der Überstand wird dekantiert. Vom feuchten Harz gibt man etwa 2 ml in ein Zentrifugenglas, 2 ml Urin werden zugeführt und 10 Minuten mit dem Glasstab gerührt. Nach dem Abzentrifugieren des Harzes kann der Überstand zur Zuckerchromatographie verwendet werden.

a) Dünnschichtchromatographie auf Cellulose-Platten:

2 µl des Überstandes werden strichförmig auf zwei Cellulose-Fertigplatten aufgetragen. Anschliessend im Fließmittel Essigsäureäthylester-Pyridin-H_2O (50:25:25) entwickelt.

Laufhöhe: 2 x 8 cm
Laufzeit: je 30 bis 45 Minuten

Dabei laufen folgende Testsubstanzen mit:
Ribose, Xylose, Glucose, Galactose und Fructose.

Anfärbung: eine Platte wird mit Anilinphthalat, eine Platte mit m-Phenylendiamin angefärbt. Dabei färben sich nur die Monosaccharide an, die aber auch klinisch nur von Interesse sind. Die Trennung und Anfärbung der Disaccharide erfolgt durch Chromatographie auf selbstgegossenen Kieselgelplatten mit Boratzusatz.

b) Dünnschichtchromatographischer Nachweis der Zucker auf Kieselgelplatten:

Sorptionsmittel: 35 g Kieselgel G
60 ml 0,1 n Borsäure

Kieselgel und Borsäure-Lösung werden im Mixer gemischt und mit dem"Desaga"-Streichgerät, Schichtdicke 250 µ, ausgestrichen. Vor Gebrauch werden die Platten 30 Minuten bei 100° C aktiviert.
15 µl vom Überstand des entsalzten Urins werden punktförmig aufgetragen, ebenso 15 µl von den Testsubstanzen.

Fließmittel: 50 ml iso-Propanol
30 ml n-Butanol
20 ml H_2O
Laufhöhe: 1 x 18 cm
Laufzeit: 3 bis 4 Stunden

Färbung: 200 mg Naphthalindiol (1,3)
2 ml 95 % H_2SO_4
ad 100 ml absoluten Äthanol. Vor Benutzung soll man das Färbereagenz einen Tag stehenlassen. Nach dem Besprühen kommen die Platten 3 bis 5 Minuten bei 80° C in den Trockenschrank. Die Auswertung sollte innerhalb einer Stunde erfolgen.

B. I. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind tabellarisch auf den folgenden Seiten zusammengefaßt:

Testsubstanz	R_f-Werte E_1	E_2	Farbe im UV-Licht bei 254 mμ	366 mμ	Farbe mit Ehrlich-Reagenz und HCL-Dämpfen
(1) Harnindikan	0,46	0,68	dunkelblau	--, nach 6 Std. grau	braun
(2) 3-Hydroxyanthranilsäure	0,24	0,91	mittelblau	hellblau	gelbbraun
(3) 3-Hydroxy-Kynurenin	0,11	0,38	dunkelbraun	gelbgrün	gelbbraun
(4) 3-Hydroxy-Indolylessigsäure	0,18	0,88	violett	--	violett, nach 3 Std. tiefblau
(5) Indol	0,92	0,91	violett	--	rot - violett
(6) Indolessigsäure	0,29	0,88	dunkelviolett	--	violett, nach 3 Std. lila
(7) Kynurenin	0,17	0,49	--, nach Std. dunkelblau	hellgrün	gelbbraun
(8) Kynurensäure	0,34	0,59	dunkelviolett	--, nach 12 Std. mittelblau	--
(9) Tryptophan	0,22	0,58	dunkelviolett	--, nach 14 Std. hellblau	violett
(10) Xanthurensäure	0,40	0,71	mittelblau	hellblau	--
(11) Urat	0,54	0,57	schwarz	schwarz	gelb

Tabelle 1: R_f-Werte und Farbe der wichtigen Tryptophanmetaboliten

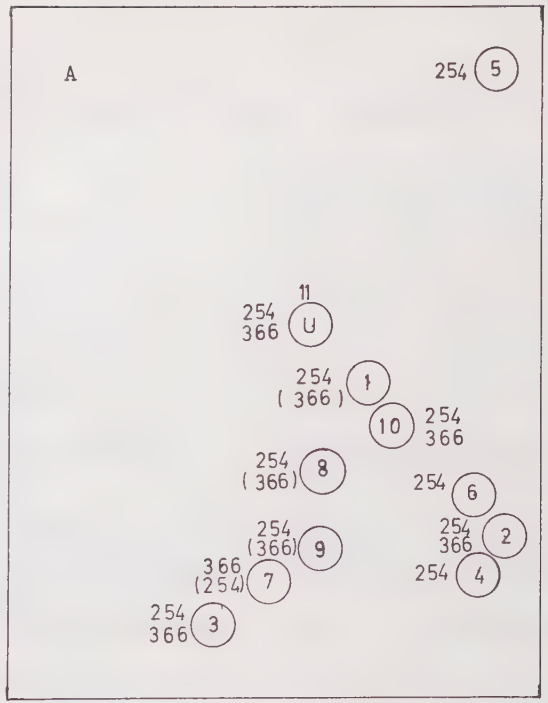


Abb.1

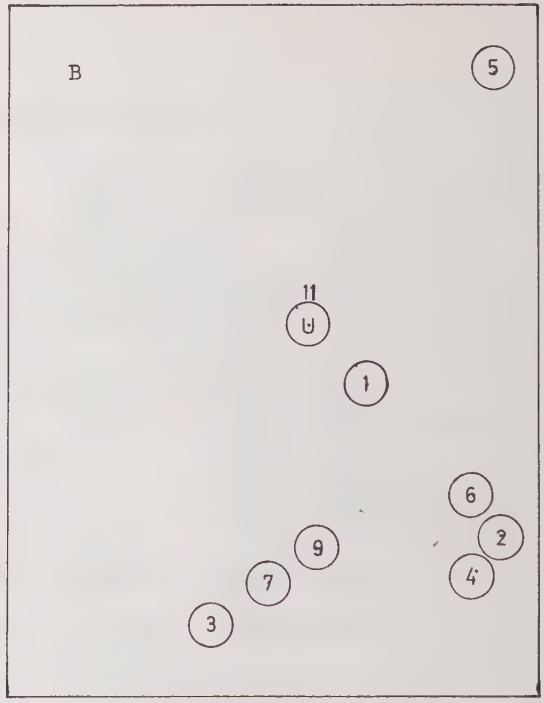
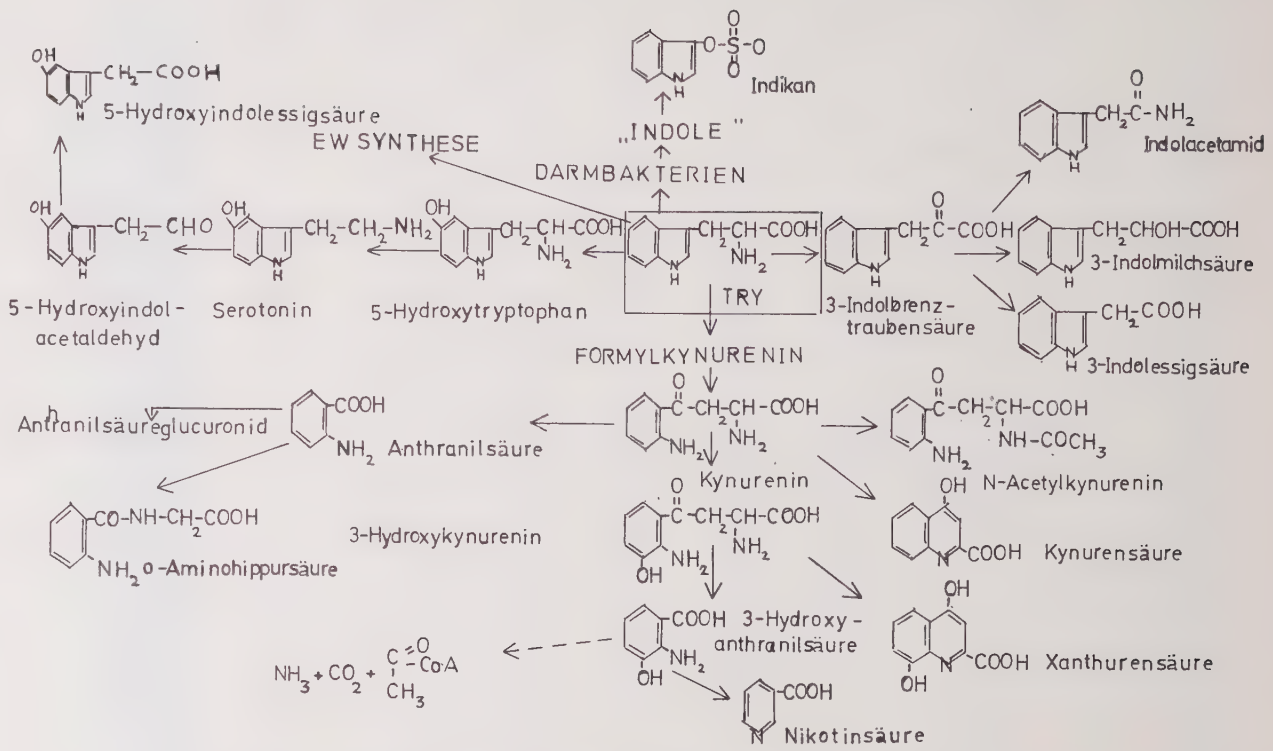


Abb.2

Tryptophanmetaboliten

A Bei 254 bzw. 366 mμ Anregung B mit Ehrlich's Reagenz

Die Zahlen in den Kreisen entsprechen den Substanzen der Tabelle Seite 27



TRYPTOPHANSTOFFWECHSELWEGE (110)

Tabelle 2:

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try	Metab.
1	B.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
2	L.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
3	E.B.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
4	A.H.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
5	B.L.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
6	T.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
7	L.P.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
8	L.B.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
9	H.K.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
1o	J.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
11	H.S.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
12	E.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
13	A.C.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
14	H.B.	+	-	-	-	-	-	+	allg.verm.AS		-
15	G.W.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
16	A.W.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
17	E.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
18	A.P.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
19	K.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
2o	H.F.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
21	W.T.	+	-	-	-	-	-	-	-		+
22	G.G.	+	-	-	-	-	-	-	-		+
23	G.D.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
24	W.R.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
25	W.T.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
26	M.S.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
27	J.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
28	P.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
29	J.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
3o	G.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
31	M.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
32	A.T.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
33	H.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
34	K.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
35	W.L.	+	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
36	D.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	T.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	P.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4o	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
42	T.D.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
43	R.T.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	R.T.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
45	G.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	B.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	I.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	H.G.	+	-	-	-	-	-	-	-	+
49	T.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5o	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	S.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	K.J.	+	-	-	-	-	-	+	allg.verm.AS	-
53	H.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	W.H.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
55	M.H.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
56	K.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	S.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	W.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6o	R.W.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
61	R.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	W.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	D.J.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	H.S.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
65	W.W.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
66	W.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	J.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	H.T.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
69	K.S.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7o	H.L.	+	-	-	-	-	-	-	-	+

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
71	F.W.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
72	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	H.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	R.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8o	W.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
81	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	F.O.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
84	E.G.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
85	P.K.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
86	L.R.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
87	H.W.	-	-	-	-	-	-	+	allg.verm.AS	-
88	P.G.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
89	G.W.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9o	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	E.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	S.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
94	W.S.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
95	W.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	H.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
98	W.K.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
99	K.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1oo	G.A.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1o1	W.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1o2	O.O.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1o3	H.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1o4	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1o5	M.J.	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try	Metab.
106	H.K.	-	-	-							
107	K.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
108	H.J.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
109	E.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
110	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
111	W.T.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
112	E.S.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
113	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
114	W.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
115	M.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
116	R.K.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
117	A.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
118	M.J.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
119	A.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
120	K.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
121	G.J.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
122	W.S.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
123	H.V.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
124	H.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
125	P.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
126	M.A.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
127	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		+
128	K.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
129	R.B.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
130	K.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
131	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
132	E.P.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
133	F.H.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
134	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
135	A.T.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
136	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
137	J.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
138	R.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
139	E.P.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
140	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-

Nr.	Name	Redukt-Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try	Metab.
141	P.R.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
142	H.K.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
143	E.E.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
144	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
145	E.B.	+	-	-	-	-	-	-	-		+
146	G.M.	+	+	-	-	-	-	+	-		-
147	M.A.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
148	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
149	B.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
150	A.D.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
151	L.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		+
152	K.H.	+	-	-	-	-	+	-	PKU		-
153	W.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
154	I.D.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
155	D.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
156	H.V.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
157	S.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
158	C.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
159	U.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
160	M.D.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
161	T.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
162	G.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
163	J.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
164	E.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
165	C.W.	+	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		-
166	E.N.	-	-	-	-	-	-	+	-		-
167	C.S.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
168	S.M.	-	-	-	-	-	+	-	PKU		+
169	U.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
170	A.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
171	H.V.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
172	J.A.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
173	S.Z.	-	-	-	-	--	-	-	-		-
174	E.P.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
175	H.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
176	E.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
177	I.S.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
178	L.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
179	B.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
180	B.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
181	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
182	E.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
183	I.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
184	R.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
185	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
186	B.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
187	P.L.	-	-	-	-	-	+	-	-	+
188	R.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
189	T.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
190	R.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
191	H.H.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
192	I.S.	-	-	-	-	-	+	-	PKU	-
193	L.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
194	G.U.	-	-	-	+	-	-	-	Cystinurie	-
195	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
196	M.H.	+	-	-	-	-	-	-	-	+
197	B.Z.	-	-	-	-	-	+	-	PKU	-
198	S.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
199	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
200	R.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
201	P.S.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
202	D.W.	-	-	(+)	-	-	-	-	-	+
203	C.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
204	L.B.	+	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
205	H.M.	+	+	(+)	-	-	-	+	-	-
206	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
207	W.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
208	E.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
209	J.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
210	C.H.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
211	W.S.	-	-	-	-	-	-	+	ß-AB, Ala	-
212	T.H.	+	-	-	-	-	-	+	-	+
213	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
214	B.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
215	M.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
216	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
217	L.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
218	W.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
219	K.H.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
220	E.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
221	U.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
222	H.H.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
223	H.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
224	E.O.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
225	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
226	E.K.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
227	K.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
228	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
229	A.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
230	R.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
231	R.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
232	M.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
233	B.S.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
234	U.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
235	L.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
236	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
237	K.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
238	I.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
239	L.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
240	H.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
241	U.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
242	W.N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
243	F.K.	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
244	W.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
245	K.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.Chrom.	Try	Metab.
246	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
247	G.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
248	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
249	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
250	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
251	F.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
252	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
253	R.V.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
254	K.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
255	H.H.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
256	W.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
257	H.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
258	D.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
259	R.T.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
260	J.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
261	M.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		+
262	K.B.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		-
263	F.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
264	I.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
265	C.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
266	L.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
267	S.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
268	G.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
269	A.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
270	E.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
271	A.F.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
272	A.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
273	H.W.	-	-	-	-	-	+	-	PKU		+
274	H.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
275	E.H.	-	-	-	+	-	-	-	allg.verm.AS		-
276	R.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
277	E.E.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
278	M.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
279	R.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
280	G.D.	-	-	-	-	-	-	-	-		-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.Chrom.	Try Metab.
281	B.D.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
282	M.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
283	S.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
284	I.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
285	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
286	M.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
287	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
288	E.T.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
289	I.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
290	R.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
291	H.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
292	K.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
293	K.D.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
294	M.B.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
295	A.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
296	E.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
297	W.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
298	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
299	W.J.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	B.J.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
301	H.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
302	K.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
303	H.N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
304	S.G.	+	-	-	+	-	-	-	-	-
305	D.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
306	M.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
307	R.W.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	+
308	R.G.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
309	M.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
310	J.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
311	W.S.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
312	R.S.	-	-	-	+	-	-	-	allg.verm.AS	-
313	K.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
314	K.M.	+	-	-	+	-	-	-	-	+
315	H.D.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
316	H.F.	-	-	+	-	-	-	-	-	+
317	G.N.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
318	R.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
319	U.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
320	K.O.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
321	P.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
322	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
323	B.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
324	B.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
325	K.F.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
326	P.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
327	A.E.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
328	G.G.	+	-	-	(+)	-	-	+	-	-
329	W.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
330	R.G.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
331	T.A.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
332	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
333	J.B.	-	-	-	-	-	-	-	ß-AB,Ala,Thre	-
334	W.K.	+	+	-	-	-	-	+	-	-
335	G.H.	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
336	A.R.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
337	H.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
338	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
339	W.B.	+	-	-	(+)	-	-	-	-	-
340	J.B.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
341	S.H.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
342	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
343	M.F.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
344	W.S.	+	-	-	-	-	-	+	allg.verm.AS	-
345	H.M.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
346	L.S.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
347	D.H.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
348	B.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
349	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
350	K.S.	+	-	-	-	-	-	+	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
351	A.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
352	G.N.	+	+	-	-	-	-	+	-	-
353	P.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
354	G.W.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
355	F.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
356	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
357	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
358	J.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
359	P.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
360	R.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
361	F.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
362	R.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
363	K.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
364	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
365	H.O.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
366	A.B.	+	+	-	-	-	-	+	-	-
367	P.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
368	F.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
369	J.B.	+	-	-	+	-	-	-	-	-
370	R.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
371	G.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
372	R.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
373	D.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
374	H.N.	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
375	K.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
376	P.B.	-	-	-	(+)	-	-	-	allg.verm.AS	-
377	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
378	H.B.	+	-	-	-	-	-	+	-	-
379	R.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
380	H.J.	+	-	-	-	+	-	-	-	-
381	D.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
382	H.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
383	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
384	E.K.	-	-	-	(+)	(+)	-	-	allg.verm.AS	+
385	V.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try	Metab.
386	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
387	M.B.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
388	A.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		+
389	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
390	F.F.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
391	B.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
392	G.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
393	H.F.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
394	H.F.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
395	M.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
396	G.L.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		-
397	A.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
398	H.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
399	O.M.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
400	E.S.	-	-	-	+	-	-	-	-		-
401	H.S.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
402	M.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
403	K.K.	+	+	-	-	-	-	+	-		-
404	K.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
405	U.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
406	A.V.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
407	I.L.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
408	E.P.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
409	B.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
410	B.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
411	E.F.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
412	V.V.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
413	S.B.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
414	A.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
415	I.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		+
416	E.K.	+	-	-	-	-	-	+	-		-
417	R.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
418	H.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
419	U.K.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
420	S.E.	-	-	-	-	-	-	-	-		-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
421	E.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
422	C.G.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	+
423	H.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
424	E.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
425	L.L.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
426	M.J.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
427	G.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
428	A.B.	-	-	-	-	-	-	+	-	-
429	E.T.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
430	A.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
431	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
432	S.B.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
433	S.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
434	W.W.	+	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-
435	M.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
436	D.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
437	U.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
438	R.H.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
439	R.S.	-	-	-	-	-	-	+	-	-
440	U.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
441	M.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
442	H.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
443	D.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
444	C.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
445	M.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
446	R.M.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
447	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
448	C.L.	+	+	-	-	-	-	-	-	-
449	E.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
450	A.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
451	D.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
452	D.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
453	K.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
454	A.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
455	R.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-Chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
456	F.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
457	H.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
458	H.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
459	A.I.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
460	E.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
461	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
462	K.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
463	B.V.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
464	W.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
465	F.S.	-	-	-	-	-	-	+	-	-
466	G.B.	+	-	-	+	-	-	-	-	-
467	W.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
468	A.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
469	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
470	A.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
471	A.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
472	K.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
473	A.D.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
474	H.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
475	W.R.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
476	S.S.	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
477	H.N.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
478	K.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
479	E.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
480	A.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
481	M.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
482	W.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
483	F.N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
484	H.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
485	A.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
486	H.T.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
487	E.M.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
488	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
489	G.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
490	H.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try	Metab.
491	J.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
492	H.S.	-	-	-	+	-	-	-	Cystin-Lysinurie		-
493	W.N.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
494	H.K.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
495	W.V.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
496	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		-
497	E.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
498	W.F.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS		-
499	E.E.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
500	W.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
501	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
502	K.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
503	F.R.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
504	F.E.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
505	H.N.	-	-	-	+	-	-	-	-		-
506	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
507	R.A.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
508	K.R.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
509	H.A.	-	-	-	+	-	-	-	-		-
510	P.M.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
511	P.G.	-	-	-	-	-	-	-	ß-AB,Ser,Glu		-
512	K.F.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
513	K.F.	+	-	-	-	-	-	-	-		+
514	A.A.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
515	P.K.	-	-	-	+	-	-	-	-		-
516	K.A.	-	-	-	-	-	-	-	-		+
517	E.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
518	M.M.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
519	C.W.	+	-	-	-	-	-	-	-		-
520	E.G.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
521	S.B.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
522	J.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
523	H.U.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
524	G.S.	-	-	-	-	-	-	-	-		-
525	R.H.	-	-	-	-	-	-	-	-		-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
526	R.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
527	H.F.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
528	L.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
529	A.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
530	K.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
531	H.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
532	H.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
533	R.I.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
534	S.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
535	D.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
536	H.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
537	G.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
538	S.S.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	+
539	M.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
540	J.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
541	R.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
542	G.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
543	J.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
544	E.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
545	E.D.	-	-	-	+	-	-	-	-	-
546	A.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
547	H.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
548	T.T.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
549	H.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
550	B.P.	-	-	-	--	-	-	-	-	-
551	H.L.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
552	I.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
553	M.M.	-	-	-	-	-	-	-	-	+
554	M.W.	-	-	-	-	-	-	-	ß-AB,Ala,Ser,Gly	-
555	J.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
556	D.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
557	E.M.	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.-Chrom.	Try Metab.
558	U.N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
559	U.R.	-	-	-	-	-	-	-	+	-
560	P.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
561	E.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
562	H.G.	-	-	-	+	-	-	-	allg.verm.AS	-
563	R.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
564	H.K.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
565	K.S.	-	-	-	+	-	-	-	-	(+)
566	E.D.	+	(+)	-	-	-	-	+	-	-
567	S.B.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
568	K.J.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
569	M.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
570	D.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
571	B.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
572	G.G.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
573	R.G.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
574	C.A.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
575	P.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
576	H.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
577	Ch.A.	+	-	-	+	-	-	+	-	-
578	R.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
579	M.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
580	S.S.	-	-	-	-	-	-	-	ß-AB,Ala,	-
581	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
582	E.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
583	E.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
584	U.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
585	E.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
586	M.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
587	B.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
588	M.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
589	B.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
590	I.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
591	A.B.	+	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
592	U.S.	+	-	-	-	-	-	+	-	-

Nr.	Name	Redukt. Probe	Gluko-stix	EW	Cystin	Millon	$FeCl_3$	Zucker-chrom.	Aminos.Chrom.	Try Metab.
593	R.K	-	-	-	-	-	-	-	-	-
594	R.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
595	M.Z.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
596	H.H.	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
597	W.W.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
598	D.P.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
599	F.B.	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
600	W.W.	-	-	--	-	-	-	-	-	-
601	E.E.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
602	B.B.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
603	U.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
604	H.Z.	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-
605	E.F.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
606	L.K.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
607	R.S.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
608	P.B.	-	-	-	-	-	-	-	allg.verm.AS	-
609	E.B.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
610	R.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

II. Besprechung der Ergebnisse

1. Unter den 610 Anstaltsinsassen, deren Urin untersucht wurde, fanden sich 119 Patienten mit einem positiven Ausfall der Reduktionsprobe nach Benedikt. Dabei handelte es sich in 6 Fällen um eine vermehrte Ausscheidung von Glukose, weitere 31 Fälle schieden auf Grund der dünnschichtchromatographischen Zuckertrennung verschiedene Zucker, im allgemeinen Saccharose, Fruktose und Lactose, aus. Es dürfte sich um die Ausscheidung alimentär aufgenommener Kohlehydrate handeln. Ein Krankheitswert kommt dieser Ausscheidung nicht zu. Galaktose in größeren Mengen fand sich in keinem Urin. Auffällig ist das relativ häufige Vorkommen einer positiven Reduktionsprobe, ohne daß Zucker im Urin nachzuweisen war. Wahrscheinlich dürfte in diesen Fällen die erhöhte Reduktionsaktivität auf eine vermehrte Ausscheidung von Vitamin C oder Medikamenten zurückzuführen sein.

2. Die Brandsche Probe auf Disulfide (Natriumcyanid-Nitroprussidnatriumprobe) war 23 mal eindeutig und zehnmal fraglich positiv. Bei der dünnschichtchromatographischen Trennung der Aminosäuren dieser Urine wurde eine klassische Cystinurie mit exzessiver Ausscheidung von Cystin, Arginin, Lysin und Ornithin und eine Cystinlysinurie gefunden. Sowohl die klassische Cystinurie als auch die Cystinlysinurie sind angeborene Stoffwechseldefekte, deren Defekt in der aktiven tubulären Reabsorption der erwähnten Diaminosäuren liegt. Obwohl diese Störungen gelegentlich bei cerebral geschädigten Personen gefunden werden, ist diese Koinzidenz wahrscheinlich zufällig.

Eine Homocystinurie, die ebenfalls mit einer positiven Brandschen Probe einhergeht, liess sich auf Grund der dünnschichtchromatographischen Trennung der Aminosäuren in keinem Fall nachweisen. Da die Brandsche Probe relativ spezifisch auf Disulfide ist, müssen in den eindeutig positiven Fällen, in denen sich keine Cystin- oder Homocystinausscheidung fand, andere nicht ninhydrinpositive Disulfide im Urin befinden. Sie dürften entweder endogen oder medikamentös entstehen.

3. Die Millonsche Probe war in einem Fall eindeutig, in zwei weiteren Fällen fraglich positiv. Bei diesen Patienten wurde Tyrosin nicht vermehrt ausgeschieden, so daß eine nicht ninhydrinpositive Substanz die positive Reaktion hervorgerufen haben muss. Am wahrscheinlichsten dürften p-Hydroxyphenylpropionsäure und p-Hydroxyphenylmilchsäure sein, die beide im Darm aus Tyrosin entstehen können.

4. Die von mir entwickelte dünnschichtchromatographische Methode zur Trennung der Tryptophanmetaboliten zeigte eine gute Trennung der im Urin vorkommenden Metaboliten. Sie waren in 36 Fällen leicht bis stärker vermehrt. Darunter befanden sich 3 Fälle von Phenylketonurie. Bei den vermehrt ausgeschiedenen Substanzen handelte es sich meist um Tryptophan (bei den Hyperaminoacidurien), um Indol, Indikan und Indol-(3)-essigsäure. Die drei letzten Substanzen können im Darm entstehen, so daß es sich in wahrscheinlich allen Fällen um eine unspezifische, intestinal bedingte Vermehrung der Harnausscheidung dieser Substanzen handelt.

5. Die Eisen-III-chlorid-Reaktion war in 6 Fällen positiv. In 5 Fällen ließ sich als Ursache eine Phenylketonurie finden. In einem weiteren Fall war die Aminosäure-Ausscheidung normal. Diese Patientin hatte jedoch zur Sedierung Phenothiazine bekommen, so daß die positive Reaktion auf Abbauprodukte dieser Substanzen zurückzuführen ist. Eine Histidinämie, die ebenfalls im Urin eine positive $FeCl_3$-Probe macht, wurde nicht gefunden.

6. Die dünnschichtchromatographische Analyse der Harnaminosäuren deckte neben dem bereits erwähnten Fall von Cystinurie und Cystinlysinurie 5 Fälle mit vermehrter Ausscheidung von ß-Aminoisobuttersäure und 34 Fälle mit allgemeiner Hyperaminoacidurie auf. In den 5 Fällen mit vermehrter Ausscheidung von Phenylalanin ließ sich durch den positiven $FeCl_3$-Test und durch den Nachweis eines stark erhöhten Phenylalaninspiegels im Blut eine Phenylketonurie sichern. In den 5 Fällen mit vermehrter Ausscheidung von ß-Aminoisobuttersäure handelt es sich um einen angeborenen Stoffwechseldefekt im Thyminabbau: Dieser Defekt ist ohne Krankheitswert. In 34 Fällen fand sich eine allgemeine Hyperaminoacidurie, ohne daß bei diesen Patienten zusätzlich andere Proben positiv waren.

III. Diskussion

1. Die Phenylketonurie, als häufigste zu Schwachsinn führende Stoffwechselkrankheit, kam in unserem

Patientengut 5 mal vor. Obwohl bei der Zahl der untersuchten Patienten die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Abweichung von einem Mittelwert gross ist, würde es bei 610 untersuchten Schwachsinnigen eine Häufigkeit von etwa 1:120 ergeben. Diese Häufigkeit liegt nur leicht unter den in der Einleitung diskutierten Phenylketonurie-Frequenzen unter Anstaltsinsassen anderer Länder. In der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik beträgt die Häufigkeit der Phenylketonurie nach den Untersuchungen von Bickel (29) und von v. Berg (30) etwa 1:11000. Diese Frequenz ist ähnlich der Häufigkeit der Phenylketonurie in Nordamerika (25, 26).

Bei den gefundenen Patienten mit Phenylketonurie handelt es sich um Fälle, die klinisch die volle Symptomatik boten. Trotzdem war bei den meisten von ihnen die Verdachtsdiagnose vorher noch nicht gestellt worden.

2. Auffällig war das Fehlen der Homocystinurie in unserem Krankengut. Diese Krankheit ist in Irland, England und zumindest einigen Staaten der U.S.A. fast genauso häufig wie die Phenylketonurie. Da viele Patienten früh thromboembolischen Ereignissen erliegen, kann es sein, daß bei unserem Probandengut mit überwiegend erwachsenen Patienten ein Teil dieser Patienten vorher gestorben ist. Ob es bei dieser Krankheit auch ethnologische Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit gibt, ist bisher noch nicht untersucht worden.

3. Das Fehlen einiger anderer Stoffwechselkrankheiten in unserem Untersuchungsmaterial wie Ahorn-Sirup-Krankheit, Hyperglycinämie, Hyperlysinämie, Citrullinämie, Lowe-Syndrom und Galaktosämie lässt sich teils durch die Akuität dieser Krankheiten mit häufigem frühen Tod und durch die Seltenheit dieser Krankheiten erklären.

   Es ist durchaus möglich, daß Fälle von Galaktosämie und Fruktose-Intoleranz bei der Untersuchung entgangen sein könnten, da bei diesen Störungen kein Zucker ausgeschieden wird, wenn alimentär die entsprechenden Kohlehydrate nicht zugeführt werden. Das trifft weniger auf die Galaktosämie zu, bei der der überwiegende Teil der Patienten bereits im frühen Säuglingsalter stirbt.

4. Über die Häufigkeit angeborener Defekte des Tryptophanabbaus gibt es bisher keine Angaben. In der vorliegenden Untersuchung werden keine Fälle gefunden, bei denen der Verdacht auf eine primäre Abbaustörung nahe gelegen hätte.

5. Die Befunde mit Hyperaminoacidurie sind schwierig zu deuten. Der Begriff der Hyperaminoacidurie wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich verwendet. Einige Autoren verstehen darunter jede Vermehrung der Ausscheidung von Aminosäuren, z.B. auch die Vermehrung der Ausscheidung einer einzelnen Aminosäure (wie das Phenylalanin bei der Phenylketonurie), einer Gruppe von Aminosäuren (wie das Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin bei der klassichen Cystinurie) und die vermehrte Ausscheidung aller üblicherweise im Urin vorkommender Aminosäuren. Diese Nomenklatur

sollte möglichst nicht mehr benutzt werden, da sie nur Unsicherheit in der Bewertung dieser Stoffwechseldefekte bringt. Im allgemeinen kann man nämlich die vermehrte Ausscheidung einer Aminosäure oder einer bestimmten Gruppe von Aminosäuren genau definierbaren Krankheiten zuordnen. Anders verhält es sich bei der sogenannten allgemeinen Hyperaminoacidurie (d.h. der vermehrten Ausscheidung fast aller üblicherweise im Harn vorkommenden Aminosäuren). Diese allgemeine Hyperaminoacidurie zeigt - wenn man vom Hartnup-Syndrom absieht - bei verschiedenen Krankheiten (Cystinose, Vitamin D-Mangelrachitis, De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom, Ichthyosis vulgaris, Lowe-Syndrom und andere Krankheiten) ein relativ einheitliches Muster, da zunächst die Ausscheidung der Aminosäuren, die normalerweise die Hauptmenge der ausgeschiedenen Aminosäuren ausmachen (Glycin, Alanin, Glutamin, Serin und Threonin) verstärkt wird. Bei stärkerer tubulärer Schädigung werden später auch die anderen Aminosäuren vermehrt ausgeschieden. Diese auf eine Schädigung des proximalen Tubulus zurückzuführende Hyperaminoacidurie kann, wie bereits ausgeführt, verschiedene bleibende und vorübergehende Ursachen haben. In der Praxis findet man bei einer späteren Wiederholung der Untersuchung sehr häufig eine spontane Normalisierung. Insofern ist die einmalige Feststellung einer allgemeinen Hyperaminoacidurie ohne wesentlichen diagnostischen Belang.

Anders ist es beim Hartnup-Syndrom, bei dem Serin, Threonin, Alanin, Glutamin, Histidin, α-Amino-n-buttersäure, Valin, Isoleucin, Leucin,

Phenylalanin und Tryptophan vermehrt ausgeschieden werden. Die Ausscheidung von Methionin, Glycin, Lysin, Cystin, Arginin, Prolin und Ornithin ist bei dieser Krankheit immer normal. Das Ausscheidungsmuster ist so spezifisch, daß allein auf Grund dessen eine Diagnose gestellt werden kann.

6. Der Vergleich der Untersuchungsergebnisse bei Schwachsinnigen in Anstalten ist kaum möglich, da zu unterschiedliche Methoden verwendet werden und die Bewertung des Untersuchungsergebnisses zu unterschiedlich ist. Es bleibt lediglich die Feststellung der gefundenen und der nicht gefundenen Krankheiten und deren Häufigkeit innerhalb des untersuchten Probandenmaterials. Erst nach Fortführung solcher Untersuchungen mit der Möglichkeit, eine wesentlich grössere Zahl von Probanden zu überblicken, lassen sich Rückschlüsse auf allgemeine Häufigkeit und Bedeutung dieser Krankheiten treffen.

IV. Zusammenfassung

1. Die metabolisch-genetischen Schwachsinnsformen des Aminosäure-, Tryptophan- und Zuckerstoffwechsels werden besprochen.

2. Bei 610 Schwachsinnigen in Anstalten werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

a) Prüfung des Urins auf reduzierende Zucker,
b) wenn vorhanden, dann Dünnschichtchromatographie der Urinzucker,
c) Prüfung des Urins auf eine vermehrte Ausscheidung von Disulfiden (Cystin, Homocystin) mit der Brandschen Probe.
d) Prüfung des Urins mit der Millonschen Probe, ob vermehrt phenolische Substanzen ausgeschieden werden.
e) Prüfung des Urins mit der Eisen-III-chloridprobe, ob vermehrt Phenylbrenztraubensäure, Imidazolbrenztraubensäure oder p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure ausgeschieden wird.
f) Dünnschichtchromatographische Trennung der Tryptophanmetaboliten im Urin.
g) Dünnschichtchromatographische Trennung der Aminosäuren im Urin.

3. Für die Trennung der Tryptophanmetaboliten wurde eine in der Literatur beschriebene Methode modifiziert und verbessert.

4. Unter den 610 Patienten wurden gefunden:
5 Phenylketonurien, 1 Cystinurie, 1 Cystinlysinurie, 5 ß-Aminoisobuttersäure-Exkretoren und 34 Patienten mit allgemeiner vermehrter Hyperaminoacidurie.

5. 6 Patienten schieden vermehrt Glukose und 31 vermehrt andere Mono- und Disaccharide (besonders Laktose, Saccharose und Fruktose) aus.

6. Die Millonsche Probe war in einem Fall positiv, ohne daß vermehrt Tyrosin im Urin nachgewiesen werden konnte.

7. 36 Patienten zeigten eine vermehrte Ausscheidung von Tryptophanmetaboliten (davon 3 mit Phenylketonurie). Das Muster wechselte jedoch stark, so daß keine direkte Beziehung zu einer definierbaren Krankheit (außer Phenylketonurie) hergestellt werden konnte.

8. Die Bedeutung dieser Befunde wird diskutiert.

C. Literaturverzeichnis

1) HANGEN, F.: Erbbestandsaufnahme 1937/38
Fortsch. Erbpath. 4, 306 (1940)

2) PENROSE, L.S.: The biology of mental defekt.
Sidgwich & Jackson, 2. Ed., London 1963

3) v. VERSCHNER, O.: Genetik des Menschen.
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1959

4) YANNET, H.: Classification and etiological factors in mental retardation.
J. Pediat. 50, 226 (1957)

5) FORSSMAN, H.: Mongolism among inmates of Swedish institution for mentally deficient, rate und age distribution.
Amer. J. ment. Defic. 65, 32 (1960)

6) ØSTER, J.: The causes of mongolism.
Dan. med. Bull. 3, 158 (1956)

7) DE WOLFF, E.: Etude clinique de 134 mongoliens.
Ann. paediat. (Basel) Suppl. 202, (1964)

8) McKEOWN, T., and R.G. RECORD: Malformations in a population observed for five years after birth.
Ciba Found. Sympos. on Congenital Malformations 1960

9) KNOX, W. E.: Phenylketonuria. In: The metabolic basis of inherited disease. Ed. STANBURY, J.B., J.B. WYNGAARDEN, and D.S. FREDRICKSON. McGraw-Hill, New York 1960, S. 321

10) JERVIS, G.A.: Phenylpyruvic oligophrenia (Phenylketonuria).
Ass. Res. nerv. Dis. Proc. 33, 259 (1959)

11) CARSON, N.A.J., and D.W. NEILL: Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally retarded individuals in Northern Ireland.
Arch. Dis. Childh. 37, 505 (1962)

12) GHADIMI, H., V.I. BINNINGTON, and P. PECORA: Hyperlysinemia associated with mental retardation. J. Pediat. 65, 1120 (1964)

13) GHADIMI, H., V.I. BINNINGTON, and P. PECORA: Hyperlysinemia associated with retardation. New. Engl. J. Med. 273, 723 (1965).

14) HARRIS, H., L.S. PENROSE, and D.H. THOMAS: Cystathionuria. Ann. Human Genet. 23, 442 (1959)

15) GAULL, G.E., N.A.J. CARSON, C.E. DENT, and C.M.B. FIELD: Homocystinuria: Clinical and pathological description of 10 cases. Int. Copenhagen Congr. Scientifical Ment. Retardation, I, 91 (1964)

16) CARSON, N.A.J., C.E. DENT, C.M.B. FIELD, and G.E. GAULL: Homocystinuria. Clinical and pathological review of ten cases. J. Pediat. 66, 565 (1960)

17) EFRON, N.L., E.M. BIXBY, L.G. PALATTAO, and C.V. PRYLES: Hydroxyprolinemia associated with mental deficiency. New Engl. J. Med. 267, 1193 (1962)

18) BICKEL, H. und U. CLEVE: Metabolische Schwachsinnsformen. Humangenetik V/2, S. 206, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

19) FÖLLING, A.: Über die Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. Z. physiol. Chem. 227, 169 (1934)

20) BICKEL, H.: Metabolisch-genetische Krampfleiden. Mschr. Kinderheilk. 110, 112 (1962)

21) ARMSTRONG, M.D., and K.S. ROBINSON: On the excretion of indole derivates in phenylketonuria. Arch. Biochem. Biophys. 52, 287 (1954)

22) JEPSON, J.B.: Paperchromatography of urinary indoles. Lancet II, 1009 (1955)

23) SCHREIER, K. und H. FLAIG: über die Ausscheidung von Indolbrenztraubensäure im Urin von Gesunden und Patienten mit Fölling'scher Krankheit. Klin.Wschr. 34, 1213 (1956)

24) BESSMANN, S.P., and K. TADA: Indicanuria in phenylketonuria. Symposium on hereditary metabolic disease. Metabolism 9, 377 (1960)

25) GUTHRIE, R., and A. SUSI: a simple method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 32, 338 (1963)

26) McCREADY, R.A.: Phenylketonuria in the newborn. Lancet II, 46 (1963)

27) McCREADY, R.A., and M.G. HUSSEY: Newborn phenylketonuria detection program of Massachusetts. Amer. J. Publ. Hlth. 54, 2075 (1964)

28) PARTINGTON, M.W., and R.M. ANDERSON: Case-finding in phenylketonuria. I: Report of a survey by the college of general practice of Canada. Canad. med. Ass. J. 90, 1312 (1964)

29) BICKEL, H.: Persönliche Mitteilung an Dr. H.J. Bremer 1968.

30) v. BERG, W. und H. WOLF: 3 1/2 jährige Erfahrungen mit dem Guthrie-Test zur Früherkennung der Phenylketonurie in Niedersachsen. Mschr. Kinderhk. 116, 299 (1968)

31) ALLAN, J.D., D.C. CUSWORTH, C.E. DENT, and V.K. WILSON: "A disease probably hereditary, characterised by severe mental deficiency and a constant gross abnormality of amino acid metabolism". Lancet I, 182 (1958)

32) LEVIN, B., H.M.M. MACKAY, and V.G. OBERHOLZER: Arginosuccinic aciduria, an inborn error of amino acid metabolism.
Arch. Dis. Childh. 36, 622 (1961)

33) NYHAN, W.L., J.J. CHISOLM,Jr., and R.O. EDWARDS,Jr.: Idiopathic hyperglycinuria. III. Report of a second case.
J. Pediat. 62, 540 (1963)

34) CHILDS, B., W.L. NYHAN, M. BORDEN, L. BARD, and R.E. COOKE: Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism.
Pediatrics 27, 522 (1961)

35) NYHAN, W.L., M. BORDEN, and B. CHILDS: Idiopathic hyperglycinemia: a new disorder of amino acid metabolism. II. The concentrations of other amino acids in the plasma and their modification by the administration of leucin.
Pediatrics 27, 539 (1961)

36) NYHAN, W.L., and B. CHILD: Hyperglycinemia: The turnover rate of glycine, pool size, and the formation of serine.
Amer. J. Dis. Child. 104, 509 (1962)

37) NYHAN, W.L., and B. CHILD: Hyperglycinemia. V: The miscible pool and turnover rate of glycine and the formation of serine.
J. Clin. Invest. 43, 2402 (1964)

38) SCHREIER, K. und W. MÜLLER: Idiopathische Hyperglycinämie (Glycinose).

39) VISAKORPI, J.K., M. DONNER, and R. NORIO: Hyperglycinuria with severe neurological manifestations.
Ann. Paediat. Fenn. 11, 114 (1965)

40) VISSER, H.K.A., H.W. VEENESTRA, C. PIK: Hyperglycinaemia and hyperglycinuria in a newborn infant. Arch. Dis. Childh. 39, 397 (1964)

41) GERRITSEN, T., and H.A. WAISMAN: Hypersarcosinemia, a new error of metabolism. Fed. Proc. 24, 470 (1965)

42) BRODEHL, J.: Persönliche Mitteilung an Dr. H.J. Bremer (1968)

43) McMURRAY, W.C., J.C. RUTHBUN, F. MOHGUDDIN, and S.J. KOEGLER: Citrullinuria. Pediatrics 32, 347 (1963)

44) MURRAY, W.C., F. MOHGUDDIN, R.J. ROSSITER, J.C. RATHBUN, C.H. VALENTINE, S.J. KOEGLER, and D.E. ZARFAS: Citrullinuria. A new aminoaciduria associated with mental retardation. Lancet I, 138 (1962)

45) WOODY, N.C.: Hyperlysinaemia. Amer. J. Dis. Child. 108, 543 (1964)

46) MENKES, J.H.: Maple Syrup disease: Isolation and identification of organic acids in the urine. Pediatrics 23, 348 (1959)

47) DANCIS, J., M. LEVITZ, S. MILLER, and R.G. WESTALL: Maple Syrup urine disease. Brit. med. J. I, 91 (1959)

48) MACKENZIE, D.J., and L.I. WOOLF: Maple syrup urine disease: An inborn error of the metabolism of valine, leucine and isoleucine associated with gross mental deficiency. Brit. med. J. I, 90 (1959)

49) MENKES, J.H.: Maple syrup disease. Maandschr. Kindergeneesk. 28, 54 (1960)

50) WADA, Y., K. TADA, A. MINAGAWA, T. YOSHIDA, T. MORIKAWA, and T. OKAMURA: Idiopathic hypervalinemia. Probably a new entity of inborn error of valine metabolism. Tohoku J. exp. Med. 81, 46 (1963)

51) FRIMPTER, G.W., A. HAYMOVITZ, and M. HORWITH: Cystathioninuria.
New. Engl. J. Med. 268, 333 (1963)

52) BRENTON, D.P., D.C. CUSWORTH, and G.E. GAULL: Homocystinuria: Metabolic studies on 3 patients.
J. Pediat. 67, 58 (1965)

53) SCHIMKE, R.N., V.A. McKUSICK, T. HUANG, and A.D. POLLAK: Homocystinuria. Studies of 20 families with 38 affected members.
J. Amer. med. Ass. 193, 711 (1965)

54) KENNEDY, C., V.E. SHIH, and L.P. ROWLAND: Homocystinuria: A report in two siblings.
Pediatrics 36, 736 (1965)

55) KOMROWER, G.M., and V.K. WILSON: Homocystinuria.
Proc. Roy. Soc. Med. 56, 26 (1963)

56) WAISMAN, H.A.: Homocystinuria, a metabolic defect associated with mental retardation.
Int. Copenhaben Congr. Scientifical Study Mental Retardation 1, 507 (1964)

57) HOOFT, C., J. TIMMERMANS, J. SNOECK, J. ANTENER, W. OGAERT, and CH. van der HENDE: Methionine malabsorption syndrome.
Ann. paediat. 205, 73 (1965)

58) SCRIVER, C.R., J.A. SCHAFER, and M.L. EFRON: New renal tubular amino acid transport system and a hereditary disorder of amino acid metabolism.
Nature 192, 672 (1961)

59) SCRIVER, C.R., M.L. EFRON, and J.A. SCHAFER: Renal tubular transport of proline, hydroxyproline, and glycine in health and in familial hyperprdinemia.
J. clin. Invest. 43, 374 (1964)

60) KOPELMAN, H., A.M. ASATOOR, and M.D. MILNE: Hyperprolinemia and hereditary nephritis. Lancet I, 1075 (1964)

61) EFRON, M.L.: Familial hyperprolinemia. Report of a second case, associated with congenital renal malformations, hereditary hematuria and mild mental retardation, with demonstration of the enzym defect. New Engl. J. Med. 272, 1243 (1965)

62) BERLOW, S., and M.L. EFRON: A new cause of hyperprolinemia associated with the excretion of Δ^1-pyrrolin-5-carboxylic acid. Amer. Soc. Pediat. Res. 34th Ann. Meet. Abstr. 1964, S.43

63) EFRON, M.L., E.M. BIXBY, and C.V. PRYLES: Hydroxyprolinemia. II: A rare metabolic disease due to a deficiency of the enzyme "hydroxyproline oxydase". New. Engl. J. Med. 272, 1299 (1965)

64) DEBRE, R., P. ROYER, H. LESTRADET et W. STRAUB: L'insuffisance tubulaire congenitale avec arriération mentale, cataracte et glaucome. Arch. Franç. Pédiat. 12, 338 (1955)

65) ILLIG, R., G. DUMERMUTH und A. Prader: Das oculocerebrale Syndrom (Lowe). Klinische, metabolische und elektroencephalographische Befunde bei 3 Fällen. Helv. paediat. Acta 18, 173 (1963)

66) La DU, B.N., R.R. HOWELL, G.A. JACOBY, J.E. SEEGMILLER, and V.G. ZANNONI: The enzymatic defect in histidinemia. Biochem. Biophys. Res. Comm. 7, 398 (1962)

67) La DU, B.N., R.R. HOWELL, G.A. JACOBY, J.E. SEEGMILLER, E.K. SOBER, V.G. ZANNONI, J.P. CANBY, and L.K. ZIEGLER: Clinical and biochemical studies on two cases of histidinemia. Pediatrics 32, 216 (1963)

68) GHADIMI, H., M.W. PARTINGTON, and A. HUNTER: A familial disturbance of histidine metabolism.
New Engl. J. Med. 265, 221 (1961)

69) GHADIMI, H., M.W. PARTINGTON, and A. HUNTER: Inborn error of histidine metabolism.
Pediatrics 29, 714 (1962)

70) AUERBACH, V.H., A.M. DiGEORGE, R.C. BALDRIDGE, C. D. TOURTELOTTE, and M.P. BRIGHAM: Histidinemia.
J. Pediat. 60, 487 (1962)

71) DAVIES, H.E., and M.J. ROBINSON: A case of histidinemia.
Arch. Dis. Childh. 38, 80 (1962)

72) BERLOW, S., R. ARENDS, and C. HARRIS: Studies in Histidinemia.
J. Lancet 85, 241 (1965)

73) BARON, D.N., C.E. DENT, H. HARRIS, E.W. HART,and J.B. JEPSON: Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features.
Lancet II, 421 (1956)

74) MILNE, M.D., M.A. CRAWFORD, C.B. GIRAO, and L.W. LONGHRIDGE: The metabolic disorder in Hartnup disease.
Quart. J. Med. 29, 407 (1960)

75) SHAW, K.N.F., D. REDLICH, S.W. WRIGHT, and J.B. JEPSON: Dependence of urinary indole exretion in Hartnup disease upon gut flora.
Fed. Proc. 19, 194 (1960)

76) JEPSON, J.B.: Hartnup disease. The metabolic basis of inherited disease. In: LINNEWEH, F.: Erbliche Stoffwechselkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin, S. 155 (1962)

77) DE LAEY, P., C. HOOFT, J. TIMMERMANS, and J. SNOECK: Biochemical aspects of the Hartnup disease. Parts I - III.
Ann. Paediat. (Basel) 202, 145 (1964)

78) ASATOOR, A.M., and M.D. MILNE: Indole production in Hartnup disease.
Lancet II, 126 (1963)

79) KOMROWER, G.M., V. WILSON, and J.R. CLAMP: Hydroxykynureninuria: A case of abnormal tryptophan metabolism, probably due to a deficiency of kynureninase.
Arch. Dis. Childh. 39, 250 (1964)

80) MOORHEAD, P.S., W.J. MELLMAN, and C. WENAR: A familial chromosome translocation associated with speech and mental retardation.
Amer. J. Human Genet. 13, 32 (1961)

81) MELLMAN, W.J., P.S. MOORHEAD, C. WENAR, and L.A. BARNESS: Metabolic and psychological studies of a family with several members carrying a translocation chromosome.
Proc. II. int. Conf. Human Genet. 1961: hrsg. vom Instituto G. Mendel, Roma 1963, S.1028

82) MELLMAN, W.J., L.A. BARNESS, T.A. TEDESCO, D. BESSELMAN: Indolylacroleylglycine excretion in a family with mental retardation.
Clin. Chem. Acta 8, 843 (1963)

83) SCHAIN, R.J., D.X. FREEDMAN: Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autism and other mentally retarded children.
J. Pediat. 58, 315 (1961)

84) PARE, C.M.B., M. SANDLER, and R.S. STACEY: 5-Hydroxyindoles in mental deficiency.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23, 341 (1960)

85) SUTTON, H.E., and J.H. READ: Abnormal amino acid metabolism in a case of suggesting autism.
Amer. J. Dis. Child. 96, 23 (1958)

86) MORTENSEN, O., G. SONDERGAARD: Galaktosaemia (galactose disease).
Acta Paediat. 43, 467 (1954)

87) DURAND, P. et F. SEMACH: Formes tardives, atténuées de galactosémie chez deux frères. Interprétation clinique et classement génétique de la maladie.
Arch. Franç. Pédiat. 12, 958 (1955)

88) HUGH-JONES, K., A. NEWCOMB, and D.J.J. HSIA: The genetic mechanism of galactosaemia.
Arch. Dis. Childh. 35, 521 (1960)

89) HSIA, D.Y.Y., and F.A. WALKER: Variability in the clinical manifestations of galactosemia.
J. Pediat. 59, 872 (1961)

90) LOCKHART, J.D., and E. ROBOZ: Case of galactosemia identified in a four day infant by paper chromatographic technic.
Pediatrics 13, 421 (1964)

91) SCHWARZ, V., A.R. WELLS, A. HOLZEL, and G.M. KOMROWER:
A study of the genetics of galactosaemia.
Ann. Human Genet. 25, 179 (1961)

92) HANSEN, R.G., R.K. BREITTHAUER, J. MAYES, and J.H. NORDIN: Estimation of frequency of occurence of galactosemia in the population.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 56 (1964)

93) BEUTLER, E., M.C. BALUDA, P. STUGEON, and R.W. DAY: The genetics of Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase dificiency.
J. Lab. Clin. Med. 68, 646 (1966)

94) HOLZEL, A., and G.M. KOMROWER:
A study of the genetics of galactosaemia.
Arch. Dis. Childh. 30, 155 (1955)

95) WALKER, F.A., D.Y.Y. HSIA, H.M. SLATIS, and A.G. STEINBERG: Galactosaemia. A Study of twenty-seven kindreds in North America.
Ann. Human. Genet. 25, 287 (1962)

96) FROESCH, E.R., A. PRADER, A. LABHARDT, H.W. STRUBER und H.P. WOLF: Die hereditäre Fructoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale Stoffwechselstörung.
Schw.med. Wschr. 87, 1168 (1957)

97) FROESCH, E.R., A. PRADER, H.P. WOLF und A. LABHARDT: Die hereditäre Fructoseintoleranz.
Helv. paediat. Acta 14, 99 (1959)

98) LELONG, M., D. ALAGILLE, C. CENTIL, J. COLLIN et J.J. BOUQUIER: Intolérance congénitale au fructose avec cirrhose et tubulopathie.
X. Internat. Kongreß f. Pädiatrie, Lissabon 1962

99) DUBOIS, R., H. LOEB, J.A. DOMS, P. GILLET, J. BARTMAN et A. CHAMPENOIS: Etude d'un cas d'hypoglycémie fonctionelle par intolérance au fructose.
Helvet. paediat. Acta 16, 90 (1961)

100) CORNBLATH, M., J.M. ROSENTHAL, J.H. REISNER, J.H. VOYBREGT, and K. CRANE:
Hereditary fructose intolerance.
New Engl. J. Med. 269, 1271 (1963)

101) WOLF, H.P.: Biochemische Untersuchungen zur hereditären Fructoseintoleranz.
Mod. Probl. Paediat. 4, 528 (1959)

102) BUTENANDT, I.: Über die Fructoseintoleranz bei jungen Säuglingen.
Mschr. Kinderhk. 113, 516 (1965)

103) WILSON, W.A., and G.N. DONNELL:
Cataracts in galactosaemia.
Arch. Ophth. 60, 215 (1958)

104) BRAND, E., M.M. HARRIS, and S. BILOON:
Cystinuria: The excretion of cystine complex which decomposes in urine with liberation of free cystine.
J. Biol. Chem. 86, 315 (1930)

105) LEWIS, H.B.: Cystinuria, a review of some recent investigations.
Yale,J. Biol. Med. 4, 437 (1932)

106) LEWIS, H.B.: The occurence of cystinuria in healthy young men and women.
Ann. int. Med. 6, 183 (1932)

107) BRENNER, M., A. NIEDERWIESER und G. PATAKI: Aminosäuren und Derivate. In: E. STAHL: Dünnschichtchromatographie. Ein Laboratoriumshandbuch.
Springer-Verlag Berlin/Göttingen/Heidelberg 1962, S. 403

108) BREMER, H.J., W. NÜTZENADEL und H. BICKEL: Dünnschichtchromatographische Methoden zur Erkennung von Aminoacidurien, Aminoacidämien sowie der Galaktosämie.
Mschr. Kinderhk. 117, 32 (1969)

109) DIAMANTSTEIN, T. und H. ERHARDT: Dünnschichtchromatographische Trennung einiger Stoffwechselprodukte des Tryptophans.
Z. physiol. Chem. 326, 131 (1961)

110) KÄSAR, H. und G. MASERA: Zur dünnschichtchromatographischen Trennung einiger einfacher, klinisch wichtiger Zucker in biologischem Material.
Schweiz.med. Wschr. 94, 158 (1964)

111) MICHAEL, A.F.: Metabolic pathways of tryptophan.
J. clin. Invest. 43, 1731 (1964)

Lebenslauf

Am 4. Mai 1941 wurde ich, Tilmann Meder, in Güglingen als 2. Kind des Lehrers Georg Meder und seiner Frau Ilse, geb. Kurz, geboren. Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Heilbronn, danach dort das humanistische Theodor-Heuss-Gymnasium. Im März 1960 beschloß ich die Schulausbildung mit dem Abitur. Anschliessend leistete ich ein Jahr lang den Wehrdienst ab. Das Studium der Medizin begann ich 1961 an der Universität Tübingen. Nach der ärztlichen Vorprüfung 1964 studierte ich ein Semester an der Universität Wien, die folgenden Semester bis zum Staatsexamen am 1. März 1968 wieder in Tübingen. Vom 1. April 1968 bis 31. März 1969 war ich Medizinalassistent an der inneren und chirurgischen Abteilung der Aggertalklinik in Engelskirchen. Die gynäkologische Pflichtassistenz absolvierte ich an der Landesfrauenklinik Stuttgart.